

(12) NACH DEM VEREIN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/22955 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00 HEER, Sabine [DE/DE]; Lindenauer Strasse 13, 01445 Radebeul (DE). ENGEL, Jürgen [DE/DE]; Erlenweg 3, 63755 Alzenau (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09391
- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. September 2000 (26.09.2000) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, YU, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (30) Angaben zur Priorität: 199 47 234.3 30. September 1999 (30.09.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10, 01277 Dresden (DE). Veröffentlicht:  
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SZELENYI, Istvan [DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). MARX, Degenhard [DE/DE]; Gradsteg 16, 01445 Radebeul (DE). Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/22955 A2

(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND ANTIHISTAMINES

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND ANTIHISTAMINIKA

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one antihistamine such as e.g., azelastine and/or levocabastine, for simultaneous, sequential or separate application for the local treatment of allergies and respiratory tract diseases, e.g., allergic rhinitis (rhinoconjunctivitis).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinokonjunktivitis).

## Neue Kombination von Loteprednol und Antihistaminika

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinokonjunktivitis).

### Hintergrund der Erfindung

Weltweit nimmt die Anzahl der allergischen Erkrankungen stark zu. Studien haben ergeben, daß weltweit durchschnittlich 7,5 % aller Kinder und Jugendlichen an Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen kombiniert mit einer Augensymptomatik) leiden (Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC, Lancet, 351, 1225-1332, 1998). In westeuropäischen Ländern ist die Prävalenz mit ca. 14 % deutlich höher (Annesi-Maesano I. and Oryszczyn MP.: Rhinitis in adolescents, Results of the ISAAC survey, Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 38, 283-289, 1998; Norrman E., Nystrom L, Jonsson E and Stjernberg N: Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers, European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 53, 28-35, 1998). Trotz intensiver Forschungsaktivitäten ist die Pathogenese der Rhinokonjunktivitis immer noch nicht vollständig geklärt. Auch wenn in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte in der medikamentösen Behandlung dieser Erkrankung erzielt wurden, ist die Therapie immer noch nicht zufriedenstellend. Die akuten Symptome (Juckreiz, Rötung, Schwellung, Nasen- bzw. Tränenfluß) der Rhinokonjunktivitis können u.a. mit Hilfe von Antihistaminika gut beherrscht werden. Jedoch haben sie kaum einen therapeutisch relevanten Einfluß auf die der Erkrankung zugrunde liegende und stets fortschreitende Entzündung. Oft wird die allergische Rhinitis (Rhinokonjunktivitis) sowohl von Patienten als auch vom Arzt als eine

Bagatellerkrankung angesehen und dementsprechend nur unzureichend behandelt. In der Folge kann es jedoch zu einem sog. Etagenwechsel kommen, d.h. aus der relativ harmlosen Rhinitis entwickelt sich eine sehr ernst zu nehmendes Asthma bronchiale. Aus diesem Grunde ist es unerlässlich, bereits die allergische Rhinokonjunktivitis ausreichend und intensiv zu behandeln. Nur dann können die Patienten beschwerdefrei leben und nur dann kann ein u.U. lebensbedrohlicher Etagenwechsel verhindert werden.

Häufig ist es für den behandelnden Arzt in Grenzfällen nicht mit letzter Sicherheit festzustellen, ob noch „nur“ eine Rhinokonjunktivitis oder bereits eine Atemwegserkrankung, wie Asthma bronchiale, vorliegt. Vorteilhaft ist, daß die erfindungsgemäße Kombination auch zur Behandlung von Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege eingesetzt werden kann.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können die Corticosteroide die der Rhinokonjunktivitis zugrunde liegende Entzündung am wirksamsten bekämpfen. Viele Patienten aber auch Ärzte setzen jedoch diese Medikamente wegen ihrer möglichen systemischen Nebenwirkungen (z.B. Wachstumsverlangsamung, Osteoporose) überhaupt nicht oder nur sehr zögernd, meistens erst in einer späten Phase der Erkrankung ein.

Loteprednol gehört zu den sog. "soft" Steroiden. Im Gegensatz zu anderen Corticosteroiden, die meistens erst in der Leber zu pharmakodynamisch inaktiven Metaboliten abgebaut werden, erfolgt bei den "soft" Steroiden die metabolische Inaktivierung zum Teil bereits an der Stelle ihrer Verabreichung (intranasal, oculär oder intrapulmonal). Infolge dieser partiellen lokalen Metabolisierung gelangt keine oder nur sehr wenige pharmakodynamisch aktive Substanz in den systemischen Blutkreislauf, so daß praktisch mit den steroidspezifischen Nebenwirkungen nicht zu rechnen ist. Loteprednol ist für die Therapie der allergischen Konjunktivitis und Uveitis bereits zugelassen.

Antihistaminika werden in der akuten Phase der allergischen Rhinokonjunktivitis zur Linderung der oft quälenden Symptome eingesetzt. Besonders vorteilhaft ist die topische Applikation dieser Medikamente, da dadurch hohe lokale Konzentrationen vom Wirkstoff aufgebaut werden können ohne mit nennenswerten Nebenwirkungen rechnen zu müssen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befinden sich zwei lokal verabreichbare Antihistaminika, Azelastin und Levocabastin auf dem Markt. Beide sind hochwirksam und sehr gut verträglich.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neue Kombination von einem Soft-Steroid und mindestens einem Antihistaminikum bei der Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen durch topische Verabreichung vorteilhaft ist. Die Verabreichung kann dabei simultan, sequentiell oder separat erfolgen. Die Erfindung dient der Verbesserung der Therapie von allergischer Rhinitis (Rhinokonjunktivitis). Das Antihistaminikum sorgt für die schnelle Beseitigung der akuten Symptome (z.B. Rötung, Juckreiz, Schwellung). Mit dem in der Kombination enthaltenen Corticosteroid kann die dem Krankheitsbild zugrunde liegenden Entzündung erfolgreich bekämpft werden.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednol Etabonat ein besonders geeignetes Soft-Steroid. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednol Etabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. DE 31 26 732, dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent Nr. JP-89 011 037 beschrieben.

Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. 37 86 174, dem korrespondierenden europäischen Patent Nr. EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,710,495 beschrieben.

Azelastin und Levocabastin können auch in Form der pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden. Bevorzugt sind beispielsweise die Hydrochloride.

Durch die topische Verabreichung der Komponenten (Steroid und Antihistaminikum) können therapeutisch wirksame Konzentrationen bereits bei niedrigen Dosierungen erreicht werden. Die kombinatorische Gabe beider Substanzen (Antihistaminikum + Loteprednol) ermöglicht die Bekämpfung der lästigen Frühphasenreaktionen wie Juckreiz, Nasenfluß durch das Antihistaminikum und das Fortschreiten der Entzündung durch das Loteprednol. Außerdem wird dadurch die Gefahr des Auftretens von unerwünschten Wirkungen auf ein Minimum reduziert und somit ist eine bessere Compliance der Patienten zu erwarten.

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neue Kombination, in der ein Soft-Steroid (vorzugsweise Loteprednol) und ein Antihistaminikum (vorzugsweise Azelastin und/oder Levocabastin) gleichzeitig, hintereinander als Einzelsubstanzen oder als fixe Kombination topisch (intranasal oder intraoculär) gegeben werden. Durch diese Kombination kommt es nicht nur zu einem schnellen Wirkungseintritt, sondern auch zu einer hohen therapeutischen Wirksamkeit, die mit einer starken antientzündlichen Wirkung einhergeht. In einer vorteilhaften Ausführungsform liegt die wirksame Komponente dieser Kombination in Form einer fixen Kombination vor, wodurch die Anwendung für den Patienten einfacher ist, denn beide Wirkstoffe sind in ein und demselben Behälter enthalten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann das Antihistaminikum auch oral verabreicht werden.

Die vorgesehene Dosierung erfolgt zweimal täglich, wobei die Einzeldosis vom "soft" Steroid (Loteprednol) zwischen 10 und 500 µg, bevorzugt 50 und 200 µg, liegt. Die Dosis vom Antihistaminikum beträgt 50 - 500 µg, bevorzugt 100 - 200 µg. Die tatsächliche Dosis hängt vom allgemeinen Zustand der Patienten (Alter, Gewicht, etc.) und Schweregrad der Erkrankung ab.

Folgende pharmakologische Untersuchung wurde durchgeführt um die beschriebene Erfindung zu untermauern.

*In vitro* wurden Untersuchungen zur Beeinflussung der Freisetzung des proinflammatorischen Cytokins  $\text{TNF}\alpha$  im 1:5 verdünnten Humanblut verschiedener Spender durchgeführt. Die Stimulation erfolgte mit Lipopolysaccharid (LPS) von *Salmonella abortus equi* (10  $\mu\text{g/ml}$ ) über 24 h bei 37°C und 5%  $\text{CO}_2$  im Brutschrank. Die Bestimmung der  $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung erfolgte mit einem ELISA, aufgebaut aus Antikörpern der Fa. Pharmingen. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Hemmung der LPS-induzierten  $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung angegeben und sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Wirkstoff	Konzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung
Azelastin	10	2 %
Loteprednol	0,001	1 %
	0,01	2 %
	0,03	8 %
Azelastrin + Loteprednol	10 + 0,001	12 %*
	10 + 0,01	18 %*
	10 + 0,03	22 %*

\* signifikant ( $p < 0.05$ )

Werden das Antihistaminikum Azelastin oder das "soft" Steroid Loteprednol allein appliziert, bleibt die LPS-induzierte  $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung praktisch unverändert. In der Anwesenheit von Azelastin ( $10 \mu\text{mol/l}$ ) wird die  $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung durch Loteprednol konzentrationsabhängig verstärkt gehemmt.

*In vivo* Untersuchungen wurden an jungen, mit einem Antigen (Extrakt aus *Ascaris suum*) aktiv sensibilisierten Hausschweinen durchgeführt. Drei Wochen später wurden sie einer Allergen-Provokation ausgesetzt, die durch intranasale Instillation des *Ascaris*-Extraktes erfolgte. Diese lokale intranasale Allergen-Provoaktion führt zu einem sehr starken Anstieg der nasalen Sekretion (Rhinorrhoe). Die Sekretmenge wurde gravimetrisch erfaßt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Wirkstoff	Dosis in $\mu\text{g}$ /Nasenloch	Hemmung der nasalen Sekretion	Anzahl der Tiere
Azelastin	10	15 %	5
Loteprednol	20	8 %	5
Azelastin + Loteprednol	10 + 20	48 %*	5

\* signifikant ( $p < 0.05$ )

Wenn das Antihistaminikum Azelastin oder das "soft" Steroid Loteprednol bei den Dosierungen 10 bzw. 20  $\mu\text{g}$ /Nasenloch verwendet wird, kommt es nur zu marginalen

Hemmungen der allergisch induzierten nasalen Hypersekretion. Wenn beide Wirkstoffe aber gleichzeitig gegeben werden, wird die Rhinorrhoe um 48 % (signifikant) reduziert.

Für die topische Anwendung können verschiedene pharmazeutische Formulierungen, z.B. Nasensprays, Nasentropfen und Augentropfen, in Frage kommen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine Kombination, in der ein Soft-Steroid, z.B. Loteprednol, und ein Antihistaminikum, z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, gleichzeitig, als Einzelsubstanzen hintereinander oder als fixe Kombination verabreicht werden.

Aufgrund der Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes Azelastinhydrochlorid können Formulierungen mit diesem Wirkstoff vorzugsweise als Lösungen formuliert werden. Loteprednoletabonat ist dagegen praktisch wasserunlöslich und wird daher als wässrige Suspension formuliert. In einer Formulierung in der beide Wirkstoffe kombiniert werden, liegt demnach Azelastinhydrochlorid in Wasser gelöst und Loteprednoletabonat in Wasser suspendiert vor.

Neben den wirksamen Bestandteilen Antihistaminikum, z.B. Azelastinhydrochlorid, und Soft-Steroid, z.B. Loteprednoletabonat, können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen weitere Bestandteile wie Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Isotonisierungsmittel, Verdickungsmittel, Suspensionsstabilisatoren, Hilfsstoffe zur pH-Wert-Einstellung, Puffersysteme und Netzmittel enthalten.

Zum Beispiel kommen als Konservierungsmittel in Frage: Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thiomersal, Methylparaben, Propylparaben, Sorbinsäure und deren Salze, Natriumedetat, Phenylethylalkohol, Chlohexidinhydrochlorid - acetat, - digluconat, Cetylpyridiniumchlorid,-bromid, Chlohexidol, Phenylquecksilberacetat, Phenylquecksilbernitrat, Phenylquecksilberborat, Phenoxyethanol.

Für die Konservierung wird vorzugsweise eine Kombination aus Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid verwendet. Natriumedetat wird dabei in Konzentrationen von 0,05 - 0,1% und Benzalkoniumchlorid in Konzentrationen von 0,005 - 0,05 % eingesetzt. Auch eine Kombination aus Natriumedetat, Benzalkoniumchlorid und Phenylethylalkohol wird bevorzugt eingesetzt.

Geeignete Hilfsstoffe zur Einstellung der Isotonie der Formulierungen sind beispielsweise: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Mannitol, Glucose, Sorbitol, Glycerol, Propylenglycol. Im Allgemeinen werden diese Hilfsstoffe in Konzentrationen von 0,1 bis 10% eingesetzt.

Die Formulierungen der Erfindung können ebenfalls geeignete Puffersysteme oder andere Hilfsstoffe zur pH-Einstellung beinhalten um einen pH-Wert einzustellen und aufrechtzuerhalten in der Größenordnung von 4 -8, vorzugsweise von 5 bis 7,5. Geeignete Puffersysteme sind Citrat, Phosphat, Tromethamol, Glycin, Borat, Acetat. Diese Puffersysteme können hergestellt werden aus Substanzen wie, Citronensäure, Mononatriumphosphat, Dinatriumphosphat, Glycin, Borsäure, Natriumtertaborat, Essigsäure, Natriumactat.

Es können ebenfalls weitere Hilfsstoffe zur pH-Einstellung verwendet werden wie Salzsäure oder Natriumhydroxid.

Um eine stabile wässrige Suspension mit dem wasserunlöslichen Wirkstoff Loteprednolatabonat herzustellen sind weiterhin geeignete Suspensionsstabilisatoren sowie geeignete Netzmittel erforderlich, um den suspendierten Wirkstoff in geeigneter Weise zu dispergieren und zu stabilisieren.

Als Suspensionstabilisatoren kommen wasserlösliche oder teilweise wasserlösliche Polymere in Frage: dazu gehören beispielsweise Methylcellulose (MC), Natriumcarboxymethylcellulose (Na-CMC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Polyvinylalkohol (PVAL), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Gellan Gum (Gelrite®) Aluminiumoxydhydrat (Unemul®) Dextrine, Cyclodextrine

sowie Mischungen aus Mikrokristalliner Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 501®, Avicel RC 581®, Avicel RC 591®, Avicel CL 611®).

Diese Substanzen können gleichzeitig als Verdickungsmittel dienen um die Viskosität zu erhöhen und dadurch den Kontakt der Wirkstoffe mit dem Gewebe am Applikationsort zu verlängern.

Als Netzmittel für die Formulierungen kommen in Frage: Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Tyloxapol, verschiedene Polysorbate (Tween ®) sowie weitere polyoxyethylierte Substanzen und Poloxamere.

Beispiele:

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1:

Nasenspray mit Azelastinhydrochlorid (0,1%)

Azelastinhydrochlorid	0,1000 g
Hydroxypropylmethylcellulose	0,1000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0125 g
Natriumhydroxid	q.s. ph 6,0
Sorbitol Lösung 70%	6,6666 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Herstellung der Lösung:

In einem geeigneten Rührwerksbehälter ca. 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen.  
Darin den Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumedetat, Benzalkoniumchlorid und Sorbitollösung nacheinander zugeben und unter Rühren

auffösen. Die entstandene Lösung mit gereinigtem Wasser auf ein Volumen von 49,5 Liter auffüllen. Den pH-Wert der Lösung mit 1N Natronlauge auf pH 6,0 einstellen. Mit gereinigtem Wasser auf das Endvolumen von 50,0 Liter auffüllen und Rühren. Die Lösung durch ein geeignetes Filter filtrieren und in Flaschen abfüllen, welche anschließend mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

#### Beispiel 2:

Nasenspray-Suspension mit Loteprednoletabonat (1%)

Loteprednoletabonat	1,0000 g
Avicel RC 591	1,1000 g
Polysorbat 80	0,1000 g
Sorbitol-Lösung 70%	6,0000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0200 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

#### Herstellung:

In einem geeigneten Rührwerksbehälter mit Homogenisiereinrichtung 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen und darin Avicel RC 591 hochtourig einhomogenisieren. Danach nacheinander die Stoffe Polysorbat 80, Sorbitol-Lösung, Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid unter Rühren auflösen. Anschließend den Wirkstoff Loteprednoletabonat hochtourig einhomogenisieren, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Danach auf das Endvolumen von 50 Liter mit gereinigtem Wasser auffüllen und weiter homogenisieren. Anschließend die Suspension evakuieren um die entstandenen Luftblasen zu entfernen. Die entstandene Suspension wird anschließend in Flaschen abgefüllt, welche danach mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

**Beispiel 3:**

Nasenspray mit Loteprednoletabonat (1%, suspendiert) und Azelastinhydrochlorid (0,1%, gelöst)

Loteprednoletabonat	1,0000 g
Azelastinhydrochlorid	0,1000 g
Avicel RC 591	1,1000 g
Polysorbat 80	0,1000 g
Sorbitol-lösung 70%	6,0000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0200 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

**Herstellung:**

In einem geeigneten Rührwerksbehälter mit Homogenisiereinrichtung 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen und darin Avicel RC 591 hochtourig einhomogenisieren. Danach nacheinander den Wirkstoff Azelastinhydrochlorid sowie die Hilfsstoffe Polysorbat 80, Sorbitol-Lösung, Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid unter Rühren auflösen.

Anschließend den Wirkstoff Loteprednoletabonat hochtourig einhomogenisieren, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Danach auf das Endvolumen von 50 Liter mit gereinigtem Wasser auffüllen und weiter homogenisieren. Anschließend die Suspension evakuieren um die entstandenen Luftblasen zu entfernen.

Die entstandene Suspension wird anschließend in Flaschen abgefüllt, welche danach mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

**Patentansprüche:**

1. Gemisch, umfassend ein Soft-Steroid und mindestens ein Antihistaminikum in fixer oder freier Kombination.
2. Gemisch nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antihistaminikum um ein topisch verabreichbares Antihistaminikum handelt.
3. Gemisch nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antihistaminikum um Azelastin und/oder Levocabastin handelt.
4. Gemisch nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon handelt.
5. Gemisch nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol Etabonat handelt.
6. Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen der unteren und/oder oberen Atemwege und/oder zur Behandlung von Allergien, enthaltend als Wirkstoffe ein Soft-Steroid und mindestens ein topisch verabreichbares Antihistaminikum in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es gleichzeitig, nacheinander oder unabhängig voneinander intranasal oder intraoculär verabreicht werden kann.
8. Arzneimittel nach den Ansprüchen 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um eine inhalierbare flüssige oder feste Zubereitung handelt.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antihistaminikum auch oral verabreicht werden kann.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien, enthaltend als Wirkstoffe ein Soft-Steroid und mindestens ein Antihistaminikum, dadurch gekennzeichnet, daß man das Soft-Steroid und den oder die Antihistaminika einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.

11. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien.

12. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischer Rhinitis und Rhinokonjunktivitis.

13. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Rhinorrhoe.

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/22955 A3**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/56, Radebeul (DE). ENGEL, Jürgen [DE/DE]; Erlenweg 3, A61P 11/02 63755 Alzenau (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09391 (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. September 2000 (26.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 47 234.3 30. September 1999 (30.09.1999) DE Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.  
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10, 01277 Dresden (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 17. Mai 2001
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SZELENYI, Istvan [DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). MARX, Degenhard [DE/DE]; Gradsteg 16, 01445 Radebeul (DE). HEER, Sabine [DE/DE]; Lindenaue Strasse 13, 01445
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/22955 A3

(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND ANTIHISTAMINES

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND ANTIHISTAMINIKA

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one antihistamine such as e.g., azelastine and/or levocabastine, for simultaneous, sequential or separate application for the local treatment of allergies and respiratory tract diseases, e.g., allergic rhinitis (rhinoconjunctivitis).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinoconjunctivitis).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 00/09391

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/56 A61P11/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16 January 1997 (1997-01-16) claim 1 page 1, line 3-7	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1 May 1996 (1996-05-01) claims 1,3,4 page 3, line 23-27 page 4, line 12,13	1, 2, 4-8, 10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2001

Date of mailing of the international search report

21/03/2001

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 00/09391

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte Aktenzeichen

PCT/EP 00/09391

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/56 A61P11/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16. Januar 1997 (1997-01-16) Anspruch 1 Seite 1, Zeile 3-7 ---	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1. Mai 1996 (1996-05-01) Ansprüche 1, 3, 4 Seite 3, Zeile 23-27 Seite 4, Zeile 12, 13 -----	1, 2, 4-8, 10-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung zur selben Patentfamilie gehören

Inte Aktenzeichen

PCT/EP 00/09391

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996